

14 1927

Green Lane Medical Lib



UNIVERSITÉ DE GENÈVE -- Faculté de Médecine
Laboratoire de Thérapeutique Expérimentale (Professeur B. Wiki)

De l'action pharmacodynamique de la Dicodide (Hydrocodéinone)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine Dentaire

PAR
PAUL BADRUTT
DE PAGIG (GRISONS)

Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse

Thèse N° 51

GENÈVE
IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1926

UNIVERSITÉ DE GENÈVE -- Faculté de Médecine
Laboratoire de Thérapeutique Expérimentale (Professeur B. Wiki)

De l'action pharmacodynamique de la Dicodide (Hydrocodéinone)

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine Dentaire

PAR

PAUL BADRUTT

DE PAGIG (GRISONS)

Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse

Thèse N° 51

GENÈVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

—
1926

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M.
le Professeur B. Wiki, autorise l'impression de la pré-
sente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les
propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 21 juillet 1926.

Le Doyen,
Prof. D^r H. CRISTIANI.

A ma Mère.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Nous adressons toute notre reconnaissance à Monsieur le Professeur B. Wiki pour le bienveillant intérêt et pour les conseils qu'il n'a cessé de nous donner pendant nos travaux.

Nous remercions sincèrement M. le Docteur Jaccottet pour son aide, qui nous a été particulièrement utile.

Notre gratitude aussi à Messieurs les Docteurs Béboux et Tournier, dont les communications faites sur les indications de M. le Prof. B. Wiki ont complété très heureusement certaines de nos expériences.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre hommage respectueux.

Introduction

Monsieur le Professeur B. Wiki, Directeur du Laboratoire de Thérapeutique, nous a engagé à entreprendre des recherches pharmaco-dynamiques sur la dicodide. Ce produit synthétique est préparé par Knoll A. G., à Ludwigshafen a. Rhein. C'est un dérivé de la codéine, d'une morphologie analogue. Nos expériences sur la dicodide, qui n'ont pas la prétention d'avoir épuisé le sujet, sont consignées dans la présente thèse.

Celle-ci comprend les chapitres suivants :

- I. Propriétés chimiques et physiques de la dicodide.
- II. Effets généraux.
- III. Equivalent toxique.
- IV. Action sur la respiration.
- V. Expériences sur la quantité d'air courant.
- VI. Effets sur la toux.
- VII. Action sur la circulation.
- VIII. Injections intracérébrales.
- IX. Discussion et conclusion.

Tandis que les observations cliniques concernant la dicodide sont nombreuses, aucune étude d'ensemble de ses propriétés physiologiques n'a été publiée. La Maison Knoll nous a communiqué le résultat de quelques recherches faites à Heidelberg (Institut Pharmacologique). Nous en donnons la traduction dans les lignes suivantes :

« Chez la grenouille, la dicodide produit des effets semblables à ceux de la codéine : narcose passagère, suivie d'excitation médullaire aboutissant au tétanos. L'action cardiaque de la dicodide ressemble aussi à celle de la codéine.

« Chez le lapin, de petites doses ($\frac{1}{5}$ de la dose mortelle) ralentissent nettement le nombre des respirations et dimi-

« nuent le volume d'air inspiré dans l'unité de temps. Le
« nombre des mouvements respiratoires descend au-dessous
« de 50 % de sa valeur primitive, tandis que la quantité
« d'air inspiré par minute atteint environ la moitié de ce
« qu'elle était auparavant.

« Chez le lapin, la dicodide agit donc à la manière de la
« morphine. Les effets sur la sensibilité, sur la fréquence
« du pouls et son action générale sur les animaux que la
« morphine excite, rapproche la dicodide bien plus de la
« morphine que de la codéine.

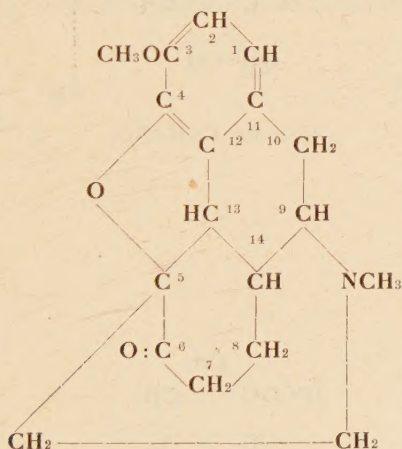
« Chez les animaux tels que le cobaye et le rat, chez les-
« quels la morphine produit l'analgésie, la dicodide, elle
« aussi, diminue nettement la sensibilité, et ceci déjà à dose
« non toxique.

« Chez les animaux tels que le cobaye et le rat, chez les-
« que la morphine. Chez le chien, elle ralentit le pouls,
« comme la morphine, par action sur le noyau du vague.
« Mais le chien ne s'endort pas profondément sous l'in-
« fluence de la dicodide, quoi qu'il présente un mélange cu-
« rieux de dépression physique et de phénomènes d'exci-
« tation.

« En somme, la dicodide se place, quant à son action,
« entre la morphine et la codéine, tout en étant plus proche
« de la première que de la dernière. »

I. — Propriétés chimiques et physiques

La dicodide n'est point un nouvel alcaloïde de l'opium, mais un produit de synthèse. En partant de la codéine, on arrive par réduction d'une part, par l'introduction de la fonction cétone à la place de l'alcool d'autre part, à un nouveau corps qui a été appelé dicodide et qui correspond à la formule suivante :



Dicodide $C_{18}H_{21}NO_3$

On peut comparer ce corps à l'eucodal

(Voir la formule de l'Eucodal à la page suivante)

qui diffère de la dicodide par la présence d'une fonction alcool (hydroxyle) au carbone 7 de la formule de Knoll.

Le nom chimique de la dicodide est hydrocodéinone (ou mieux dihydrocodéinone) tandis que celui de l'eucodal est dihydro-oxycodéinone. La dicodide est une base qui cristallise dans l'alcool. Son point de fusion est à 193-194° C. La formule brute est $C_{18}H_{21}NO_3$, comme celle de la *codéine*.

(Voir la formule de la Codéine à la page suivante)

La dicodide s'emploie de deux manières :

1. Par voie stomacale, sous forme de bitartrate de dicodide ($C_{18}H_{21}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 2 \frac{1}{2}H_2O$) (aiguilles blanches solubles dans l'eau).

2. En injections, sous forme de chlorhydrate de dicodide $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$; c'est ce sel que nous avons employé dans nos expériences. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches, fines, d'une saveur amère. C'est un corps stable, facilement soluble dans l'eau. Les solutions se conservent sans s'altérer et sont stérilisables par ébullition.

II. — Effets généraux

Nous avons étudié les effets de la dicodide chez les animaux à sang froid (grenouilles vertes et rousses) et sur les animaux à sang chaud, cobayes et lapins principalement. (Les expériences sur les chats ont été obligeamment mises à notre disposition par M. le Prof. B. Wiki.)

A. Chez la grenouille.

La dicodide produit l'abolition des mouvements volontaires, la perte de la sensibilité, le ralentissement puis l'arrêt de la respiration, des convulsions suivies de rétablissement assez rapide, ou, si la dose a été suffisante, la mort.

Après injection dans le sac lymphatique thoracique de 0.12 gr. par kilogramme d'animal de chlorhydrate de dicodide, nous nous sommes servi d'une solution à 1 %, nous avons constaté les résultats suivants :

3 à 5 minutes après l'injection, il survient une certaine agitation. L'animal ne reste pas sur place, saute continuellement, se défend vigoureusement quand on essaie de le mettre sur le dos, se retourne vivement et fuit.

Dix minutes plus tard, il est déjà plus calme. Les mouvements spontanés sont rares, et bientôt après nous observons la perte complète de la notion de position ; car l'animal mis sur le dos y reste.

Environ une demi-heure après l'injection, apparaît l'exagération des réflexes. A la moindre excitation ou à l'ébranlement, la réflectivité exagérée se manifeste et va jusqu'à l'apparition de mouvements tétaniformes. A la longue, cette hyperréflectivité diminue, disparaît et fait place à la flaccidité.

Une heure environ après l'injection, l'animal reste affaîssé sur le ventre, inerte, les pattes postérieures allongées. La grenouille paraît morte, sans mouvements volontaires ni

provoqués, sans respiration, mais le cœur bat encore, et au microscope on constate la persistance de la circulation dans la membrane interdigitale. Cet état dure de dix à dix-huit heures, puis la bête retrouve ses mouvements et se rétablit.

Quand on injecte des doses inférieures à 0,12 gr. par kilogramme d'animal, on observe à peu près les mêmes phénomènes, mais atténués. La période convulsive, ainsi que la flaccidité consécutive, ne s'obtiennent plus si la dose ne dépasse pas 0,10 gramme. Des doses de 0,01 à 0,04 gr. par kilogramme ne changent pas l'aspect de la grenouille. Si l'on porte la dose à 0,13 ou 0,14 gr. par kilogramme, la grenouille tombe assez rapidement dans la flaccidité et ne se remet plus. Le cœur cesse de battre quelques heures après le début de l'expérience. La dose minima active est de 0,05 gr. par kilogramme : elle ne produit qu'une légère hyperexcitabilité. La dose mortelle est entre 0,13 et 0,14 gr. par kilogramme.

En résumé :

Une dose inférieure à 0,05 gr. par kilogramme ne produit rien de visible.

Des doses supérieures à 0,05 gr. par kilogramme font apparaître d'abord une certaine agitation suivie bientôt d'une période de pression plus ou moins prolongée.

0,10 à 0,12 gr. par kilogramme font naître des convulsions auxquelles succède un long stade de flaccidité.

0,13 gr. par kilogramme, et plus, entraînent la mort.

B. Chez les animaux à sang chaud.

La dicodide injectée sous la peau produit l'hypoesthésie, l'hypermotilité accoustique et tactile, la somnolence, la parésie musculaire, des convulsions et la mort par arrêt de la respiration.

1. *Chez le cobaye.* Un cobaye à qui l'on fait une injection hypodermique de 0,04 gr. par kilogramme sous forme d'une solution à 1 %, dose non mortelle mais très active, présente les symptômes suivants :

Quelques minutes après l'injection, il devient presque insensible au pincement des pattes et des oreilles. Tout en restant sur place, il frissonne.

Lorsque l'on frappe des mains, il sursaute. Il est effrayé et court à petits pas pour s'arrêter brusquement, le museau en l'air ; parfois, il renverse la tête. Tandis qu'il paraît ne pas sentir un pincement assez vigoureux, il est hyperexcitable au frôlement des poils. Le réflexe cornéen est aboli.

Une heure après l'injection, l'hypersensibilité accoustique et l'hypoesthésie sont beaucoup moins prononcées. L'animal se tient blotti dans un coin, le museau en l'air. Le réflexe cornéen est absent ; si l'on pince fortement les oreilles, l'animal réagit en poussant un cri.

Deux heures après l'injection, le réflexe cornéen est revenu ; le cobaye a l'air d'avoir retrouvé son état normal.

En administrant *0.06 gr. par kilogramme d'animal*, dose mortelle mais non foudroyante, nous avons observé les symptômes suivants :

5 minutes après l'injection, l'animal semble très excité ; effrayé, il s'enfuit aussitôt qu'on le touche. Il court de ci, de là, puis s'arrête brusquement, lève le museau et renverse la tête. Tantôt il garde la position assise, tantôt les pattes postérieures ne sont pas ramenées sous le corps. L'animal ne réagit plus au pincement des oreilles. Lorsque l'on frappe des mains, on le fait sursauter. Abandonné à lui-même, il reste blotti dans un coin, frissonnant. Il a l'air hypnotisé. Dans les 20 minutes suivantes, il ne réagit ni au pincement des oreilles, ni à l'attouchement de la cornée ; par contre, il reste sensible au bruit et au frôlement. La tête est encore en extension forcée pendant que l'animal reste immobile dans un coin.

Environ une demi-heure après l'injection, apparaissent subitement des phénomènes d'ordre moteur : mâchonnement, grimaces, secousses musculaires dans le train postérieur, incurvation du tronc sur un de ses côtés, secousses généralisées suivies de chute sur le flanc, mouvements de course,

convulsions cloniques des quatre membres durant plus ou moins longtemps. Une fois les convulsions survenues, toutes recherches de la sensibilité deviennent difficiles ou impossibles. Les accès convulsifs alternent avec de courtes périodes de calme. A la longue, les mouvements spasmodiques se limitent aux pattes antérieures, le train postérieur semble paralysé. Puis tout mouvement convulsif disparaît. L'animal renverse la tête fortement, inspire en ouvrant largement la bouche et meurt enfin par arrêt de la respiration, deux heures environ après avoir été injecté.

A l'autopsie, nous avons constaté une forte congestion de tous les viscères.

A 0,01 gr. par kilogramme d'animal, le cobaye reste insensible si l'on pince ses oreilles ou si l'on comprime ses pattes. Le réflexe cornéen est amoindri, parfois aboli. L'animal blotti dans un coin a l'air de somnoler, mais il ne présente pas d'hypersensibilité accoustique. Un frôlement des poils ne le fait pas réagir.

Deux heures après l'injection, la sensibilité à la douleur est revenue, l'animal ne tarde pas à rentrer dans son état normal.

Après une dose de 0,002 gr. par kilogramme d'animal, le cobaye semble un peu somnolent. Tous les réflexes sont normaux, sauf le réflexe cornéen qui est légèrement diminué.

Mais au bout de 30 minutes, l'animal paraît rétabli.

En résumé :

0,002 gramme par kilogramme d'animal, dose la plus petite avec laquelle nous ayons expérimenté, ne produit pas d'effet général net, mais diminue l'intensité du réflexe cornéen.

La dose de 0,01 gr. n'affecte pas l'attitude de l'animal ; par contre elle diminue, ou abolit même, la sensibilité au pincement.

La dose active non mortelle est de 0,04 gr. par kilogramme environ. On observe une analgésie très prononcée, mais pas de convulsions.

La dose mortelle minima est de 0,056 gr. p. kg. Le cobaye succombe par arrêt de la respiration après 2 heures environ.

Avec 0,10 gr., par kilogramme, la mort survient en moins d'une demi-heure.

2. *Chez le lapin.* Une injection hypodermique de 0,07 gramme par kilogramme d'animal produit les phénomènes suivants :

Après 4 minutes, l'animal devient hyperexcitable au frôlement ; bientôt après il s'affaisse, s'allonge et étend parfois spontanément ses pattes postérieures. Quand avec beaucoup de précaution on les met en extension, le lapin les laisse le plus souvent dans cette position. Il les ramène par contre toujours lors d'une mobilisation un peu brusque ou d'une percussion du tendon d'Achille. Il prend un aspect somnolent, quand on le réveille par des excitations il avance en rampant, traînant son ventre comme un crapaud, tremblotant, puis il s'arrête et pose son museau par terre et paraît se rendormir.

10 minutes environ après l'injection, l'animal est pris de convulsions généralisées qui le font tomber sur le flanc. L'accès convulsif dure quelques minutes, puis l'animal se remet sur ses pattes. Insensible au frôlement des poils comme au pincement des oreilles, le lapin semble moins hyperexcitable. Si on l'étend sur le flanc, il se remet sur ses pattes de son propre chef.

Une demi-heure après l'injection, l'animal paraît être redevenu plus ou moins normal, mais sa respiration reste très rapide (plus de 150 mouvements respiratoires par minute). Cet état dure peu de temps, puis subitement un nouvel accès convulsif éclate ; l'animal retombe sur le flanc, mâchonne, et exécute des mouvements de course avec les quatre pattes. Puis, la crise passée, le lapin se remet sur ses pattes, mais le train postérieur est parésié. Les mouvements respiratoires sont encore de 100 à 130 par minute. L'animal reste blotti dans un coin, le museau par terre, le réflexe

au frôlement existe, mais il est peu vif ; la respiration se ralentit encore un peu (90 par minute). La sensibilité au pincement des oreilles revient lentement. A la longue, l'animal se remet, et 12 à 20 heures après l'injection il nous a paru normal.

Le lapin supporte donc un ou deux accès convulsifs sans succomber, tandis que toutes les fois que des convulsions sont survenues chez le cobaye, la mort s'en est suivie.

La dose de *0.08 gramme par kilogramme d'animal* est mortelle, mais non foudroyante : 5 minutes après l'injection, le lapin est déjà dans un état de somnolence. Insensible au pincement des oreilles, il ne montre pas une hypersensibilité très marquée quand on frôle les poils du dos. Les pattes postérieures sont étendues.

20 minutes après l'injection, apparaissent les premières convulsions. Elles durent 3 minutes environ, puis le lapin redevient immobile, somnolent. L'hypersensibilité tactile est très marquée.

Subitement les mouvements convulsifs reprennent : l'animal mâchonne, renverse la tête et salive, recule et tressaute. L'hypersensibilité tactile est grande. Les secousses deviennent de plus en plus fortes, l'animal tombe sur le flanc, exécute des mouvements convulsifs désordonnés avec les quatre pattes. Ces accès se répètent, mais vont en diminuant.

Une heure après l'injection, le lapin est encore couché sur le flanc et se débat de temps en temps ; puis subitement il se met en position normale sur le ventre. Il paraît en voie de rétablissement, mais cet état n'est que passager, subitement un dernier accès convulsif survient et l'animal meurt par arrêt de la respiration.

Si nous comparons l'effet des différentes doses injectées, nous observons les faits suivants :

A 0,001 gramme par kilogramme d'animal, nous n'avons observé qu'une légère diminution de la vivacité normale, accompagnée d'un faible ralentissement des mouvements respiratoires.

Cet état dure $\frac{3}{4}$ d'heure environ.

A 0.002 gramme par kilogramme, le lapin met son museau par terre ; la pupille est un peu rétrécie.

Durée : une heure.

A 0.005 gramme par kilogramme d'animal, le lapin est encore plus déprimé.

La respiration se ralentit, les mouvements respiratoires tombent de 72 à 25 par minute, à la fin ils remontent à 30 par minute. Le lapin se remet après 1 $\frac{1}{2}$ h. environ.

0,03 gramme par kilogramme provoquent l'insensibilité à la douleur avec hypersensibilité au frôlement. Le nombre des respirations tombe à 17-19 par minute.

Durée : 3-4 heures.

La dose active non mortelle est de 0.07 gramme par kilogramme d'animal.

Trois lapins auxquels on avait injecté sous la peau 1, 1.5 et 1.5 centigramme de dicodide par kilogramme d'animal, ont présenté un état de somnolence durant presque une heure entière ; l'affaiblissement musculaire (glissement des pattes) et une respiration ralentie, le minimum allait à 8 mouvements respiratoires par minute chez un des lapins qui avait reçu 15 milligrammes par kilogramme, à 16 respirations par minutes chez les deux autres. La respiration était donc tombée à 21-23% de sa valeur normale, quand on admet arbitrairement le chiffre initial de 70 mouvements respiratoires par minute. L'expérience a montré que ce choix se justifie, car on ne peut pas admettre, comme point de départ, le chiffre très élevé des mouvements respiratoires d'un lapin polypnéique. Comme nous le verrons plus loin, les chiffres fournis par les lapins auxquels on avait injecté la dicodide dans les veines (respiration ralentie au maximum après injection de 15 milligrammes par kilogramme en moyenne) sont de 24, 15, 24, 9 et 24. Moyenne : 19 inspirations par minute ou 27%, en admettant le chiffre initial de 70 inspirations.

En prenant la moyenne entre les deux séries de chiffres,

nous pouvons admettre qu'à la dose de 1, à 1,8 centigramme par kilogramme injectée dans les veines ou sous la peau, la dicodide ralentit la respiration de manière à ce que le nombre des mouvements tombe à un quart environ de sa valeur primitive.

3. *Chez le chien.* Nous n'avons malheureusement pu faire que trois expériences chez le chien. Voici ce que nous avons observé :

1) 25 minutes après une injection hypodermique de 0,001 gramme de dicodide par kilogramme, nous avons observé que le chien présente un léger degré de démarche hyénoïde, il se couche volontiers, mais se lève quand on l'appelle. Les réflexes sont normaux. L'animal a l'air un peu somnolent.

2. Si l'on porte la dose à 5 milligrammes par kilogramme, la démarche hyénoïde apparaît plus tôt et est plus prononcée. L'animal se couche, le regard est vide. Le chien réagit quand on l'appelle ; il tourne la tête, mais il reste couché. Il faut insister à haute voix, énergiquement, pour qu'il se lève. Il ne reste pas longtemps debout, mais se recouche volontiers et s'étend sur le flanc, le museau par terre. L'animal salive beaucoup. Bientôt après, un appel vigoureux ne provoque plus d'effet, et pourtant l'animal garde les yeux ouverts. Cet état dure environ un quart d'heure, puis la bête paraît sortir de son assoupissement, elle étend ses membres et finit par se mettre debout tout en gardant pendant un certain temps sa démarche hyénoïde. Le lendemain, le chien est tout à fait rétabli.

Si nous comparons ces effets avec ceux que, chez le même chien, nous avons observés après une injection de 1 et de 5 milligrammes de morphine par kilogramme, nous constatons qu'il y a concordance presque absolue. L'intensité et la durée des phénomènes ont été un peu moins prononcés avec la morphine.

3) Une injection hypodermique de 0,01 gramme de dicodide par kilogramme d'animal produit assez rapidement des effets notables.

Le chien est angoissé, la respiration est polypnéique et légèrement périodique. La démarche est nettement hyénoïde. Au bout de peu de temps, l'animal se couche et s'endort assez promptement pour déféquer à plusieurs reprises, sans se lever, sans bouger de place.

Si l'on frappe des mains, le chien sursaute sans se réveiller : il paraît donc hyperexcitable au bruit. Bientôt après, le sommeil paraît moins profond : l'animal remue la tête, mais ne se lève pas quand on l'appelle. Il salive abondamment quand on le force à se lever, sa démarche est toujours hyénoïde. L'animal pousse des cris plaintifs.

En augmentant la dose, on finit par voir éclater des accès convulsifs (27 milligrammes par kilogramme) .

La dose mortelle n'a pas été établie.

4) *Chez le chat*. Les expériences des protocoles relatives au chat ont été mis à notre disposition par M. le Prof. Wiki.

Injection hypodermique d'une solution de dicodide à 2 %.

Tableau général : Sitôt après l'injection, le chat est inquiet, puis au bout de 2-3 minutes il commence à s'agiter. Après 5 minutes en général, le délire devient intense. L'animal tourne dans la cage et se jette parfois très violemment contre les barreaux, bat l'air de ses pattes, se roule, est secoué de soubresauts, s'effarouche au moindre bruit.

Une mydriase complète ne tarde pas à s'installer. Subitement, 5-10 minutes plus tard, une crise de convulsions éclate, convulsions toniques d'abord, puis cloniques : l'animal meurt par arrêt respiratoire ou en échappe : il est alors couché sur le flanc, haletant, épuisé; il bave beaucoup et présente encore une mydriase intense ; il paraît se remettre peu à peu et délire de nouveau; soit violemment, soit tranquillement, ce délire peut aboutir à une nouvelle crise convulsive qui lui sera fatale ou non.

L'animal, s'il se rétablit, se calmera progressivement : la mydriase diminue peu à peu, la respiration se ralentit et la bave cesse de couler. Le chat est encore très excité et n'a

pas de notions exactes des choses qui l'entourent : il refuse de boire, semble ne pas voir la nourriture. Après 3-4 heures, l'animal paraît normal : il est cependant très abattu le jour suivant.

Ces expériences ont été faites avec la *Dicodide* et avec l'*Eucodal*. Nous pouvons donc comparer les effets qu'exercent les deux corps sur l'organisme du chat.

Injection hypodermique de dicodide à 2 % :

- 1) A 1 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, courte survie.
- 2) A 2 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, mort 57' ap. inj.
- 3) A 4 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, mort 37' ap. inj.
- 4) A 5 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, mort 7' ap. inj.
- 5) A 7 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, mort 59' ap. inj.
- 6) A 8 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, mort 18' ap. inj.
- 7) A 13,6 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, mort 7' ap. inj.

Injection hypodermique d'Eucodal en solution à 2 % :

- 1) A 2 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions pendant 2-3 heures, survie.
- 2) A 4 ctgr. p. kg. : Convulsions, délire, survie.
- 3) A 8 ctgr. p. kg. : Convulsions, délire. Convulsions amenant la mort 1 h. après l'injection.

Injection hypodermique d'Eucodal en sol. à 10% :

- 4) A 10,7 ctgr. p. kg. : Délire, convulsions, délire amenant la mort tardivement (10-12 heures après l'injection).

Il résulte de ces chiffres que, pour le chat, la dicodide est au moins 4 fois plus toxique que l'eucodal.

Nous allons reproduire les procès-verbaux de deux expériences faites avec la dicodide ; la première donnera le tableau d'une intoxication sévère mais non mortelle ; la seconde est le type d'une intoxication mortelle.

8 juillet 1926.

1) *Chatte noire 2950 grammes :*

- 3 heures Injection hypodermique de chlorhydrate de dicodide, 1 centigr. par kg. = 2,95 centigr. = 1,475 cc à 2 %.

- 3 h. 5-10 Un peu inquiète ; pupille élargie.
- 3 h. 20 La mydriase est plus marquée, l'inquiétude augmente.
- 3 h. 30 La tête est en perpétuel mouvement, regarde dans le vague. Mydriase maxima. Légers soubresauts.
- 3 h. 32 Brusquement survient un accès convulsif très violent. L'animal présente d'abord une phase tonique avec émission d'urine, cri, arc de cercle ; puis il tombe sur le flanc. Les convulsions cloniques apparaissent. Enfin l'animal se calme un temps, puis convulse à nouveau.
- 3 h. 34 Calme relatif ; la chatte est épuisée, couchée sur le flanc, elle bave, elle est polypnéique.
- 3 h. 37 De temps à autre, accès convulsifs très brefs. L'animal halète : polypnée intense.
- 3 h. 40 Reste couché ; petits soubresauts.
- 3 h. 45 Toujours couché ; légers soubresauts de la tête. La polypnée diminue, l'animal bave moins.
- 3 h. 53 L'animal est assez tranquille, vacille parfois, présente quelques soubresauts. Pupilles larges. Ne bave plus.
- 4 h. 05 Tantôt assis, tantôt couché, l'animal s'intéresse un peu à son entourage, vacille, présente quelques secousses. Les pupilles sont moins larges, la respiration est moins accélérée.
- 4 h. 20 L'animal est tranquille, presque normal, mais très craintif ; est en proie à de petites secousses et tremblements à la suite de la moindre excitation (ouïe, vue, toucher, etc.).
- 4 h. 45 Craintif, impressionnable, parfois frissonnements et mouvements saccadés.
- 5 h. 30 Statu quo.
- 9 juillet : Paraît rétabli, mais ne mange pas, vomit.
- 10 juillet : Va mieux.
- 12 juillet : Paraît bien portant.

6 juillet 1926.

2) *Chatte grise 3250 grammes :*

- 4 heures Injection hypodermique de chlorhydrate de dicodeide (4 cgr. par kg. = 13 cgr. = 6,5 cc à 2 %).
- 4 h. 02-3 L'animal est couché ; polypnée.
- 4 h. 4-5 Inquiet, agite ses pattes antérieures comme s'il voulait attraper quelque chose. Pupilles moyennes.
- 4 h. 6 Salive, est inquiet.
- 4 h. 8 Bave beaucoup, est atteint d'un délire tranquille.
- 4 h. 15 Délire violemment ; tourne dans sa cage.
- 4 h. 21 Le délire augmente encore, l'animal se jette contre les parois de sa cage. Il est secoué de tremblements généralisés.
- 4 h. 25 Le délire devient très violent, puis subitement éclatent des convulsions, l'animal est debout, en arc de cercle (phase tonique), puis il tombe sur le flanc, se roule sur le dos et est agité par des convulsions cloniques très violentes.
- 4 h. 27 A quelques moments de répit succède une reprise des convulsions, avec perte des urines ; mydriase maxima. Parfois l'animal se redresse, s'accroche à la grille de la cage, en convulsant ; ou bien assis, dans un coin, présente des secousses isolées ; puis les convulsions cessent.
- 4 h. 35 Le délire est très violent, l'animal saute dans sa cage, se roule ; ne délire plus, il est haletant ; se calme un instant puis délire à nouveau.
- 4 h. 37 Se met brusquement à convulser debout ; raideur, arc de cercle, tremblements, puis s'affaisse au bout de quelques secondes : présente 2-3 inspirations terminales. Mort.
-

III. — Equivalent toxique

Dans les expériences précédentes, nous avons déterminé la dose mortelle minima de dicodide, pour un kilogramme de substance vivante, chez la grenouille, le cobaye, le lapin et le chat.

Dose mortelle p. 1 kg. de grenouille : 13 ctgr. (injection dans le sac lymphatique).

Dose mortelle p. 1 kg. de cobaye : 6 ctgr. (inject. hypod.).

Dose mortelle p. 1 kg. de lapin : 8 ctgr. (injection hypod.).

Dose mortelle p. 1 kg. de chat : 2 ctgr. (injection hypod.).

Toutes proportions gardées, les animaux à sang froid supportent donc des doses bien plus hautes que les animaux à sang chaud.

Les chiffres que nous indiquons pour la morphine, la dionine, la codéine et l'héroïne, sont ceux que M. le Professeur A. Mayor donne dans son étude des dérivés de la morphine utilisés en thérapeutique. Ceux de l'eucodal sont tirés de la thèse de M. Teyssière et du Travail de M. le Professeur Wiki (1).

Dose toxique pour 1 kg. de grenouille :

Morphine	100-150 ctgr
Héroïne	50
Eucodal	50
Dionine	30
Codéine	20
Dicodide	13-16

(1) B. Wiki. De l'Eucodal. Revue Médicale de la Suisse Romande, VII, 1923.

Dose toxique p. 1 kg. de cobaye (injection hypodermique):

Chl. de morphine	50 ctgr.
Chl. de codéine	21 ctgr.
Heroïne	20 ctgr.
Dionine	15 ctgr.
Eucodal	8-15 ctgr.
Diodide	6 ctgr.

Injection intraveineuse

Dose toxique p. 1 kg. de lapin :

Diodide	3 cgtr.
Heroïne	3,8 cgtr.
Eucodal	4 cgtr. à 4,5 cgtr.
Dionine	4,8 cgtr.
Codéine	6,5 cgtr.
Morphine	40 cgtr.

Pouvoir convulsivant :

Chez le lapin, après injections intraveineuses lentes de solutions diluées, les convulsions éclatent à la dose de :

18 milligr. p. kg. d'heroïne
20 milligr. p. kg. de dicodide
30 milligr. p. kg. de dionine.
36 milligr. p. kg. d'eucodal
40 milligr. p. kg. de codéine
300-350 milligr. p. kg. de morphine.

IV. — Action sur la respiration

Nos expériences ont été faites à l'aide du pneumographe de Marey. Nous fixions le lapin sur le plateau de Malassez, puis après avoir obtenu un tracé de la respiration à l'état normal, nous injectons la dicodide dans la veine auriculaire postérieure, de façon que 2 cc. pénétraient par minute dans le courant sanguin. Immédiatement après le début de l'injection, les mouvements respiratoires se ralentissent. Ce ralentissement est continu pendant quelques minutes et le maximum est atteint avec une dose moyenne de 9 milligrammes par kilogramme d'animal ; le chiffre des mouvements respiratoires par minute qu'on observe à ce moment varie dans des limites assez larges (9 à 24).

Le nombre des mouvements respiratoires tombe en moyenne à 25% de sa valeur primitive. Pendant quelques minutes, la fréquence des inspirations ne varie guère, quoi qu'on continue l'injection, elle augmente ensuite graduellement.

En même temps que la respiration s'accélère, apparaissent les premiers indices d'un état convulsif ; des secousses d'abord isolées et rares vont en se rapprochant et aboutissent à une crise tétanique qui trouble profondément le rythme respiratoire et rend impossible la détermination du chiffre exact des inspirations.

Les protocoles qui suivent permettent de suivre la marche de l'intoxication dans tous ses détails.

24 juillet 1924.

Lapin de 2050 grammes

Fixé sur le ventre au Plateau de Malassez.

Température de la salle 23° C.

Temps	Resp. p. minute	Total des quantités inj. en cm ³	
	160	—	Le lapin est polypnéique. On met l'aiguille à injections dans la veine auric. post. et l'on attend que l'animal soit calme.
0'	124	—	Début de l'injection d'une solution de dicodide à 2 ⁰ / ₁₀₀ dans du liquide physiologique. On injecte 2 cm ³ par minute.
1'	95	2	La respiration se ralentit graduellement. Le rythme est régulier.
2'	34	4	
3'	26	6	
4'	24	8	Maximum du ralentissement de la respiration. Une petite secousse. Le lapin se raidit, ferme les yeux et penche la tête vers le sternum.
5'	29	10	Secousse, suivie d'une seconde secousse. La pupille est dilatée.
6'	29	12	Une secousse, suivie immédiatement de deux nouvelles secousses.
7'	31	14	Secousses nombreuses. Raideur tétaniforme. La respiration est devenue incomptable par suite des secousses nombreuses.
7'30"	—	17	Fin de l'injection.

Le lapin a reçu au total 34 milligrammes de dicodide, soit 16,5 milligr. par kg. d'animal.

Le lapin détaché est déprimé, étalé sur le ventre, mais il ne se laisse pas coucher sur le flanc.

Etat subconvulsif. L'animal ne peut se tenir debout, quand il se déplace, il avance comme un crapaud.

Lendemain : rétabli.

24 juillet 1924.

Lapin de 1030 grammes

Fixé sur le ventre au Plateau de Malassez.

Température de la salle 23° C.

Temps	Resp. p. minute	Total des quantités inj. en cm ³	
—	43	—	Le lapin respire normalement, il se débat un peu. On met l'aiguille à inj. dans la veine auric. post. droite.
—	46	—	
0'	48	—	Début de l'injection d'une solution de dicodide à 2 ‰ dans du liquide siologique. On injecte 2 cm ³ p. min.
1'	26	2	La respiration se ralentit graduellement.
2'	14	4	Une petite secousse spasmodique.
3'	13	6	Maximum du ralentissement de la respiration.
3'30"	—	—	Cinq secousses, dont la dernière téta-niforme.
4'	25-30	8	Tétanos.
4'30"	—	—	Convulsions cloniques.
5'	—	10	Arrêt de l'injection. Respiration incomptable. Convulsions continuelles.

Le lapin a reçu au total 20 milligrammes de dicodide, soit 19,4 milligr. p. kg. d'animal.

On détache l'animal. Il convulse de nouveau. Il respire en ouvrant la bouche, comme s'il étouffait. Le cœur est faible et lent. Massage du cœur et respiration artificielle à l'aide d'un masque. Le cœur s'accélère ; la respiration spontanée revient. Le lapin, toujours couché sur le flanc, a par moments des accès convulsifs. Dans l'intervalle, il présente une respiration rapide.

Cinq minutes après avoir été détaché du plateau de Malassez, l'animal tient les quatre membres écartés, le museau touchant le sol. Le nombre des inspirations est de 50 environ par minute.

25 minutes plus tard, il est sensible au pincement des oreilles. Respiration : 32 par minute ; on ne constate plus de signes d'hyperexcitabilité. Mis sur le flanc, l'animal reste dans cette position pendant une minute, puis il se remet sur le ventre, les quatre membres écartés. Il a l'air de somnoler.

Le lendemain : rétabli.

Ces expériences ont été faites au nombre de cinq.

Nous donnons ci-dessous un tableau synoptique des résultats obtenus. Pour établir le pourcentage, nous devrions partir du chiffre des mouvements respiratoires que le lapin a présenté au repos. Or, la plupart de nos lapins ayant été polypnéiques, nous partons du chiffre moyen un peu arbitraire, mais que l'expérience a justifié, de 70, tant que la température de la salle ne dépasse pas 24°.

<i>Lapins :</i>	I	II	III	IV	V
Poids du lapin en grammes . . .	2050	1030	1960	1170	1270
Mouvements respiratoires au début (par minute). Chiffres arbitraires	70	70	70	70	70
Mouvements respiratoires au maximum de ralentissement (p. min.)	24	13	24	9	24
Mouvements respiratoires au maximum de ralentissement (en ‰)	34	19	34	13	34
Mouvements respiratoires au moment où éclate la crise tétanique (par minute)	Pas de tétanos	30	40	18	24
Quantité de dicodide injectée, en mgr., au moment du ralentissement maximum (quantité totale)	16	12	12	8	16
Quantité de dicodide injectée, en mgr., au moment du ralentissement maximum (par kg. de poids d'animal)	8	11,6	6,1	6,8	12
Quantité de dicodide injectée, en mgr., au moment où éclate la crise tétanique (quantité totale) . . .	—	16	52	26	18
Quantité de dicodide injectée, en mgr., au moment où éclate la crise tétanique (p. kg. poids d'animal)	—	15	27	22	14

En faisant la moyenne des expériences, nous trouvons les résultats suivants (en chiffres arrondis) :

Les mouvements respiratoires tombent à 27 %, soit environ un quart de ce qu'ils étaient au début.

La quantité de dicodide injectée au moment du maximum de ralentissement est de 9 milligrammes par kilogramme d'animal.

La quantité injectée au moment où éclate la crise tétanique est de 20 milligrammes par kilogramme d'animal.

V. — Expériences sur la quantité d'air courant

Le volume d'air que chaque inspiration introduit et que chaque expiration chasse est le chiffre de la respiration ordinaire ou air courant. En d'autres termes, le volume d'air correspondant à la respiration ordinaire s'appelle air courant.

Capacité totale des poumons 4500 cm ³	{	3500 cm ³	{	Air complémentaire	1500	{	Inspiration maxima
		capacité vitale		» courant	500		
				» de réserve	1500	{	Expiration minima
		1000 cm ³		Air résiduel	1000		

Air complémentaire — Air pouvant être inspiré par un effort énergétique.

Air de réserve — Air pouvant être expiré par un effort énergétique.

Air résiduel — Air ne pouvant pas être expiré même par l'effort le plus énergétique.

Air courant = $\frac{500}{4500} = \frac{1}{9}$ de la capacité totale du poumon.

Air courant = $\frac{500}{3000} = \frac{1}{6}$ de la somme composée par l'air courant, l'air de réserve et l'air résiduel.

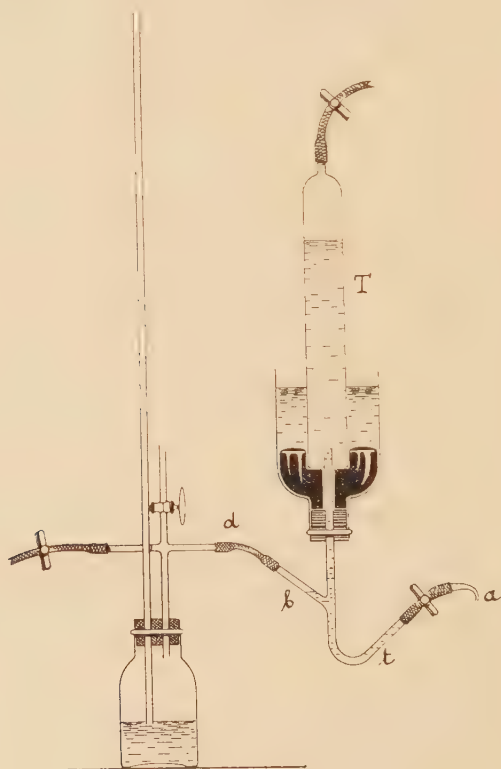
Chez l'homme :

Pour étudier l'influence qu'exerce la dicodide sur la respiration, il ne suffit pas de compter le nombre des mouvements respiratoires dans un temps donné, il faut examiner aussi si l'air courant change et dans quel sens.

Nous avons déterminé tout d'abord l'air courant du lapin normal avant toute intervention. Pour nos recherches, nous nous sommes servi de l'appareil de Dreser (1) légèrement modifié.

(1) H. Dreser : Pharmakologische Untersuchungen über das Lobelin der Lobelia Inflata. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1890, B. 26, S. 253.

La gravure représentant l'appareil pour mesurer l'air courant a été utile pour la construction du nouvel appareil, qui a été exécuté d'après les indications de M. le Prof. B. Wiki, et qui a donné des résultats très satisfaisants. Le schéma ci-dessous en reproduit la disposition.



Nous pouvons considérer le grand tube *T* avec son petit tube *t* qui lui fait suite, comme une seule pièce. En réalité, ils sont séparés par une couche de mercure qui facilite la mise en fonction de l'appareil. D'après la loi des vases communicants, le niveau de l'eau dans l'anse *a* est égal à celui de *b*. Pour donner à l'appareil le maximum de sensibilité, on établit la hauteur de *a*, et par conséquent celle de *b*, de telle manière que *b* se trouve à quelques millimètres seulement au-dessus de l'éperon qui sépare le tube oblique *b* du tube perpendiculaire *t*. Ainsi l'air provenant de la soupape de Muller n'aura qu'à vaincre une couche d'eau de

quelques millimètres pour entrer dans le tube *T*. L'eau du tube *T*, chassée par l'air provenant du flacon de Muller, s'écoulera par *a* dans un verre gradué et mesurera donc le volume de l'air courant.

En mesurant non pas l'air courant d'un seul mouvement respiratoire, mais celui de toutes les respirations qui se font pendant un espace de temps exactement noté, on arrive à établir par un calcul simple, et avec une exactitude suffisante, l'air courant par mouvement respiratoire, et l'air courant par minute.

Nous n'avons pas tenu compte de la différence de volume de l'air expiré à 38° et de l'air refroidi à 20° à 25° environ par l'eau de notre appareil.

L'air courant varie plus ou moins selon les lapins. Il est en moyenne de 7 cm³ par mouvement respiratoire, et de 420 cm³ par minute, pour une respiration de 60 mouvements par minute environ.

Nous savons que sous l'influence de la dicodide, le nombre des respirations dans l'unité de temps diminue assez rapidement. L'air courant augmente en général pour chaque mouvement respiratoire, mais cette augmentation est habituellement insuffisante pour maintenir à sa valeur primitive le chiffre de l'air courant par minute.

Nous exposons ci-dessous trois de nos expériences. Voici de quelle manière nous avons procédé.

Le lapin est fixé sur le dos au plateau de Malassez. Nous anesthésions la région sous-hyoïdienne, et après trachéotomie, nous suturons complètement l'incision cutanée pour ne laisser passer que la canule trachéale. Nous attendons quelques instants, et nous comptons le nombre par minute des mouvements respiratoires du lapin. A un moment donné, on met la canule trachéale en rapport avec l'appareil de Dreser muni de sa soupape de Muller. On compte le nombre des mouvements respiratoires pendant un temps donné, et on mesure en même temps le volume d'air expiré.

Après avoir effectué quelques mensurations, on injecte une quantité déterminée de dicodide et on répète ces inject-

tions à intervalles réguliers. Pour l'injection de la dicodide, nous avons employé la voie artérielle, l'artère fémorale droite.

Expérience du 30 mai 1924

Mensurations	Quantité de dicodide injectée par kg d'animal [milligr.]		Inspirations par minute	Air courant en cm ³	
	par Inject.	Au total		par mouv. resp.	par minute
1			60	6,1	366
2			50	7,3	365
3			46	8,2	377
4			46	7,5	345
5	4	4	30	14,4 ¹	432
6			23	12,4	285
7			27	11,5	310
8	4	8	25	11,5	288
9			26	11,4	296
10	4	12	21	12,8	269
11	4	16	27	10,6	286
12	4	20	31	8	248
13			31	8,2	254
14	5	25	28	7	196
L'expérience est interrompue. Le lapin a reçu au total 25 milligr. de dicodide par kilogramme.					
Moyenne normale . . .			50	7,3 cc	365
Ralentissement maximum de la respiration (12 milligr. par kilogr.) . .			21=42%		
Air courant au maximum de ralentissement .					269=74%

Plus tard, sous l'influence d'une dose plus forte de dicodide, les mouvements respiratoires augmentent un peu de nombre, mais l'air courant par mouvement respiratoire diminue et tombe au-dessous de la normale, ce qui fait que

(1) L'injection ayant été un peu trop rapide, le lapin est surpris et l'augmentation de l'air courant est très passagère; c'est le seul moment où l'air courant par minute dépasse le chiffre normal.

l'air courant par minute n'atteint qu'un chiffre très faible, 46 % de la valeur primitive.

Expérience du 11 juin 1924

Mensuration	Quantité de dicodide injectée par kg d'animal [milligr.]		Inspirations par minute	Air courant en cm ³	
	Par inject.	Au total		par mouv. resp.	par minute
1			60	7,0	420
2			67	6,8	456
3			75	6,0	450
4	2	2	60	6,6	396
5			54	7,0	378
6	2	4	42	8,8	370
7			39	10,2	398
8	2	6	33	11,2	370
9			33	9,4	310
10	2	8	27	10,4	281
11			30	9,6	288
12	2	10	30	9,8	294
13			30	9,4	282
14	2	12	24	12,6	302
15			30	10,6	318
16	2	14	25	9,4	235
17			24	11,0	264
18	2	16	33	11,2	370
19			37	8,6	318
20	2	18	33	8,2	271
21			37	11,6	429
22	2	20	33	9,2	304
23			30	10,8	324
24	2	22	37	9,6	355
25	Petite secousse		37	10,0	370
	Hyperexcitable				
26	2	24	37	10,0	370
27			37	11,2	414
28	4	28	30	12,6	378
29			33	11,6	383
	4	32			

	Inspirations par minute	Air courant en cm ³	
		par mouv. resp.	par minute
L'expérience est interrompue. Le lapin a reçu au total 32 millig. de dicodide par kilogramme.			
Moyenne normale	67	6.6 cc.	442
Ralentissement maximum de la respiration à 12 milli. par kg.	24 = 36 ⁰ / ₁₀₀		
Air courant au maximum de ralentissement p. min.			302 = 68
Un peu plus tard l'air courant (14 mill.) tombe à pour se relever plus tard. au moment où les premières secousses apparaissent (24 milligr.).			235 = 53 ⁰ / ₁₀₀
			370 = 83 ⁰ / ₁₀₀

Expérience du 19 juin 1924

Mensurations	Quantité de dicodide injectée par kg d'animal [milligr.]		Inspirations par minute	Air courant en cm3	
	Par inject.	Au total		par mouv. resp.	par minute
1			66	7,8	515
2			60	7,6	456
3			55	6,0	330
4	2	2	50	6,7	335
5	2	4	40	7,8	312
6	2	6	33	8,0	264
7	2	8	28	8,6	241
8	2	10	21	10,0	210
9	2	12	27	9,3	251
10	2	14	31	9,7	301
11	2	16	30	8,0	240
12	2	18	30	12,0	360
13	Commence à convulser		30	8,2	246
L'expérience est interrompue. Le lapin a reçu au total 18 milligr. de dicodide par kilogramme.					
Moyenne normale . . .			60	7,1	426

Le ralentissement maximum de la respiration survient après injection de 10 milligr. de dicodide par kilogr. d'animal.

Le nombre des mouvements respiratoires tombe à 21 respirations par minute = 35% du chiffre normal.

L'air courant au moment du maximum de ralentissement de la respiration est de 210 = 48% de la valeur initiale.

Malgré l'augmentation de l'air courant par mouvement respiratoire, il reste un déficit à cause de la diminution du nombre des respirations dans l'unité du temps, mais tant que le nombre des mouvements respiratoires n'est pas trop petit, la ventilation pulmonaire ne paraît pas souffrir, le ralentissement de la respiration permettant un échange gazeux plus complet. Preuve en est l'état des muqueuses qui ne sont pas cyanosées. D'autre part, le sang dans la canule de François-Franck ne noircit pas.

En résumé : Nos trois expériences ne sont pas entièrement concordantes, mais se ressemblent beaucoup. Le maximum de ralentissement de la respiration a été obtenu avec 12, 12 et 10 milligr. par kilogramme ; à ce moment, le nombre des mouvements respiratoires par minute est de 42, 36 et 35% du chiffre normal et l'air courant par minute de 74, 68 et 48% du chiffre initial, donc il y a toujours une diminution de l'air courant dont l'importance atteint 25 à 50%.

VI. — Effets sur la toux

Pour étudier l'effet que provoque la dicodide sur la toux, nous avons procédé de la manière suivante.

Après trachéotomie d'un lapin, on place devant la canule une tige de métal entourée d'ouate trempée dans une solution d'ammoniaque diluée. On a soin de laisser un espace pour que la respiration reste libre. Après trois ou quatre mouvements respiratoires, l'animal tousse. On enlève le tampon d'ouate imbibée d'ammoniaque, et quelques minutes après on injecte dans la veine marginale de l'oreille une petite quantité de dicodide. On répète ensuite l'expérience avec de l'ammoniaque, et l'on observe l'état général de l'animal et sa façon de réagir.

La solution d'ammoniaque que nous avons utilisée pour l'expérience renfermait 20% de gaz en poids. Lorsque nous parlons de solution à 10%, il faut entendre par là que nous avons dilué à 10% la solution mère.

3 mars 1926.

Lapin de 2000 grammes

- 2 h. 50 Anesthésie à l'éther.
- 3 h. Trachéotomie.
- 3 h. 20 Le lapin est bien réveillé. 44 mouvements respiratoires par minute.
- 3 h. 25 Tousse six à sept fois après quatre inspirations d'ammoniaque à 10% (c'est-à-dire après 6-7").
- 3 h. 27 Injection dans la veine auriculaire de 1 cc de solution de dicodide à 2 ‰ dans de l'eau salée à 8 ‰.
- 3 h. 30 38 respirations par minute. On lui fait respirer l'ammoniaque ; après six inspirations, il tousse (après 10-11").

- 3 h. 32 Injection de 1 cc d'une solution de dicodide à $2\frac{0}{100}$.
Le lapin est calme, la tête sur la table, les oreilles basses. 32 respirations par minute.
- 3 h. 34 30 respirations régulières par minute. Tousse à la sixième inspiration, après qu'on lui a présenté un tampon imbibé d'ammoniaque à $10\frac{0}{100}$ (après 12").
- 3 h. 35 Injection de 2 cc d'une solution de dicodide à $2\frac{0}{100}$.
L'animal a l'air un peu abattu, la pupille est légèrement rétrécie.
- 3 h. 37 20 respirations à la minute avec tendance à la périodicité.
- 3 h. 39 22 respirations à la minute; tousse à la huitième inspiration après qu'on lui a présenté l'ammoniaque (après 20").
- 3 h. 40 Injection de 2 cc d'une solution de dicodide à $2\frac{0}{100}$.
20 respirations par minute. Avec de l'ammoniaque, il tousse après six inspirations (18-20").
On répète l'expérience, il tousse après la douzième inspiration (30-35").
- 3 h. 50 Injection de 2 cc d'une solution de dicodide à $2\frac{0}{100}$.
18 respirations par minute.
16 respirations d'amplitude inégale par minute. Avec l'ammoniaque, la respiration s'accélère. L'animal ne tousse pas à la quarantième respiration (120").
20 inspirations par minute (l'ammoniaque accélère le rythme).
- 4 h. Injection de 2 cc d'une solution de dicodide à $2\frac{0}{100}$.
18 respirations régulières par minute. Avec l'ammoniaque, tousse après 18-19 inspirations en 38".
- 4 h. 04 Injection de 2 cc d'une solution de dicodide à $2\frac{0}{100}$.
L'animal est légèrement hyperexcitable. 24 respirations par minute.
Quand on met l'ammoniaque devant la canule, l'animal fait en 90" 50 respirations sans tousser.
30 respiration spar minute.

Un peu plus tard, 26 respirations par minute. Avec l'ammoniaque, il tousse après 12 inspirations en 28 secondes.

4 h. 21 Injection de 4 cc d'une solution de dicodide à 2⁰/₁₀₀. L'animal tremblote, subconvulsions, 33 respirations spasmodiques par minute. — L'expérience avec l'ammoniaque ne donne plus de résultat net.

4 h. 25 Injection de 5 cc d'une solution de dicodide à 2⁰/₁₀₀. Les réflexes sont exagérés, soubresauts, mais respirations spasmodiques. Le lapin ne se laisse pas coucher sur le flanc.

Au total, l'animal a reçu 25 milligrammes de dicodide par kilogramme.

Nous avons répété de pareilles expériences plusieurs fois et nous avons obtenu un résultat semblable.

La dicodide produit donc un effet net, mais assez faible sur la sensibilité de la muqueuse respiratoire en l'émoussant. Le *retard* observé dans l'apparition de la toux ne peut pas être attribué au ralentissement de la respiration qui est modeste, ni à la dépression générale qui, à la dose utilisée, a été plus prononcée. Il s'agit donc vraisemblablement d'une influence plus ou moins spécifique. Mais quand on compare cet effet à celui que nous donne la codéine, on doit admettre que la dicodide est certainement bien moins efficace contre la toux que ne l'est la codéine, et même l'eucodal.

VII. — Action sur la circulation .

Pour étudier l'effet cardio-vasculaire de la dicodide, nous avons pratiqué l'injection dans le bout central de l'artère fémorale droite du lapin, au niveau du triangle de Scarpa, une des carotides étant mise en rapport avec le Kymographion de Ludwig.

De nos nombreuses expériences, nous en citons deux à titre d'exemple :

19 juin 1924.

1) *Lapin de 2050 grammes*

Canule trachéale.

Canule à injection dans l'artère fémorale droite.

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
0'	—	—	—	—	Mis au Kimo.
1'	92	240	75	—	Lapin agité. Pression très peu ondulante. Pouls normal. Respiration $\pm$ périodique, dérangé par les mouvements.
2'	92	240	75	—	
3'	92	252	84	—	
8'	92	264	69	—	Pression peu ondulante.
9				2	Première inj. de 2 milligr. de dicodide par kg. d'animal.
11'	92	246	57	—	Pression peu ondulante.
				4	Deuxième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
14'				6	Troisième inj. de 2 milligr. par kilogramme.

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
15'	100	216	39	—	Respiration régulière, se ralentit. La pression augmente.
16'				8	Quatrième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
17'	104	186	30	—	
19'				10	Cinquième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
20'	104	180	27	—	
22'				12	Sixième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
23'	102	186	27	—	
25'				14	Septième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
26'	100	150	27	—	
28'				16	Huitième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
30'	100	144	36	—	Maximum du ralentissement du pouls. Pression ondulante. Pouls ample.
31'				18	Neuvième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
32''	—	—	—	—	Le pouls devient moins ample.
33'	106	192	36	—	Mouvements convulsifs.
35''	—	—	—	—	L'animal commence à convulser.
36'	106	204	42	—	
39'	102	180	39	—	
40'	—	—	—	20	Dixième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
41'	102	180	36	—	
43'	—	—	—	22	Onzième inj. de 2 milligr. par kilogramme.

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
44'	100	186	42	—	Pression $\pm$ ondulante. Respiration troublée par des secousses.
45'	—	—	—	32	Douzième inj. de 10 milligr. par kilogramme.
46'	148	240	—	—	Crise tétaniforme. Pouls très faible. La pression diminue.
47'	120	—	—	42	Treizième inj. de 10 milligr. par kilogramme.
49'	108	198	0	52	Quatorzième inj. de 10 millig. par kilogramme.
50'	54	—	—	—	
51'	38	102	—	62	Quinzième inj. de 10 milligr. par kilogramme.
52'	8	0	0	—	Mort par arrêt de la respiration.

L elapin a reçu au total 62 mgr. de dicodide par kg.

A mesure que la dicodide pénètre dans l'organisme, la pression augmente légèrement. Au moment où éclatent les convulsions, elle atteint son maximum, puis elle tombe graduellement jusqu'au moment de la mort.

Le pouls se ralentit tout d'abord en même temps que la respiration.

Les mouvements convulsifs augmentent ensuite la fréquence du pouls, qui atteint, au moment de l'accès tétanique, presque la vitesse initiale.

Le maximum de ralentissement du pouls correspond plus ou moins au maximum de ralentissement de la respiration. Tandis que la diminution du nombre des inspirations, dans l'unité de temps dépend d'une action calmante qu'exerce la dicodide sur le centre respiratoire, le ralentissement du pouls doit être attribué à l'excitation du *centre* du nerf vague. Pour vérifier ceci, nous avons fait une série d'expériences du type de celles qui sont rapportées ci-dessous.

16 mai 1924.

Lapin de 2140 grammes

Canule trachéale.

Canule à injection dans l'artère fémorale droite.

Les deux nerfs vagues sont soulevés.

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
0'	—	—	—	—	Mis au Kymo.
1'	98	216	48	—	Pression légèrement ondulante. Pouls régulier. L'animal est tranquille.
3'	97	216	48	2	Première inj. de 2 milligr. par kilogramme.
4'	97	216	42	—	Respiration régulière. Pression. Se maintient en plateau.
5'	94	216	45	—	
6'	94	216	43	4	Deuxième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
7'	94	204	30	—	
8'	96	210	30	—	Pression très peu ondulante.
9'				6	Troisième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
10'	96	186	24	—	La respiration se ralentit légèrement.
11'	97	162	21	—	Le pouls se ralentit et devient plus ample.
12'	96	162	18	—	La respiration se ralentit et devient $\pm$ périodique.
'				8	Quatrième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
13'	100	132	15	—	
14'	105	126	18	10	Cinquième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
15'	104	126	15	—	Respiration périodique.

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
15'½	110	108	15	—	Section des deux pneumogastriques. La fréquence du pouls passe du simple au double.
16'	104	222	18	—	Pression ondulante 102-122, plus ou moins en rapport avec les mouvements respiratoires.
17'	114	186	12	—	Respiration irrégulière avec période d'apnée. Respiration saccadée.
18'	98	186	18	—	A chaque inspiration correspond une augmentation de la pression.
19'	118	186	9	—	Respiration périodique.
20'	124	186	12	—	
21'	110	192	15	—	Pression ondulante.
22'	104	192	18	—	
23'	109	198	12	—	Injection d'atropine, 1 cc à 1‰.
24'	116	204	12	—	Pouls faible et petit. Respiration irrégulière.
25'	118	192	12	—	
26'	100	162	12	—	Injection d'atropine, 1 cc à 1‰.
27'	98	186	18	—	
28'	96	186	12	—	
29'	118	—	6	—	Arrêt de l'expérience pendant 14 minutes.
43'	98	192	12	—	
44'	94	192	12	12	Sixième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
45'	98	192	12	—	

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
46'	106	192	15	14	Septième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
47'	104	192	18	—	Respiration périodique.
48'	106	192	9	16	Huitième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
49'	106	198	27	—	Pression varie de 17 mm. en 2 secondes.
50'	130	—	15	—	Le lapin réagit à des excita- tions d'ordre mécanique. Inspirations saccadées.
51'	124	180	18	18	Neuvième inj. de 2 milligr. par kilogramme.
52'	114	180	12	—	Pression ondulante.
53'	132	186	18	22	Dixième inj. de 4 milligr. par kilogramme.
54'	104	192	12	—	
55'	120	180	12	—	Respiration périodique.
56'	124	126	21	—	Subconvulsions.
—	—	—	—	26	Ouzième inj. de 4 milligr. par kilogramme.
57'	114	—	24	—	
58'	114	—	30	—	
59'	132	186	21	—	Pression très ondulante.
60'	114	114	21	30	Douzième inj. de 4 milligr. par kilogramme.
61'	134	198	21	—	Pression ondulante.
62'	136	84	15	—	Arrêt de l'expérience pen- dant 6 minutes.
68'	130	222	48	—	Subconvulsions.
39'	—	—	—	34	Treizième inj. de 4 milligr. par kilogramme.
70'	124	180	—	—	
71'	128	180	48	—	Convulsions toniques, accès tétaniforme.

Temps	Pression	Puls.	Resp.	Quantité injectée en milligr. par kil. au total	
72'	144	246	—	—	Respiration incomptable.
73'	89	180	—	—	Convulsions cloniques.
74'	60	180	—	—	
75'	90	198	—	—	La pression augmente.
—	—	—	—	38	Quatorzième inj. de 4 milligr. par kilogramme.
76'	76	108	—	—	Le sang devient noir dans la canule de François Frank. Respiration très faible, illi- sible.
77'	68	120	—	—	Subconvulsions. Le lapin est sacrifié.

Le lapin a reçu au total 38 milligrammes de dicodide par kilogramme.

La pression atteint son maximum au moment de la crise tétanique. Le pouls se ralentit de 216 à 108. A ce moment, on sectionne les deux pneumogastriques. Immédiatement après, les battements cardiaques s'accélèrent et atteignent le chiffre de 222 par minute.

Le ralentissement du pouls provoqué par la dicodide est donc d'origine centrale. Tant que la dose en reste modérée, l'alcaloïde n'affaiblit pas le myocarde, car après la section du pneumogastrique, le nombre des battements cardiaques est le même qu'au début et la pression dépasse même la hauteur initiale.

VIII. — Injections intracérébrales

« La valeur euphorique d'un dérivé de la morphine correspond à son pouvoir excitant du cerveau : 1) chez le chat, quand on l'injecte sous la peau ; 2) du cobaye ou du lapin en injections intracérébrales. » (1).

Si l'on injecte la morphine dans le lobe frontal ou dans le ventricule latéral, M. Mayor a obtenu les deux tableaux que nous reproduisons ci-dessous et que l'on pourra comparer aux résultats que produit la dicodide.

Pour simplifier, nous dénommons l'injection faite dans le lobe frontal-pariétal, injection superficielle, et celle faite dans le ventricule, injection profonde.

Les injections superficielles de morphine produisent :

1. Une crise de convulsions jacksoniennes.
2. Une course procursive folle.
3. Une parésie des quatre membres : puis, selon la dose, un délire dit de rongement et le rétablissement ou bien la mort.

Les injections profondes de morphine produisent :

1. Une crise d'épilepsie du type Brown-Séquard.
2. Des convulsions généralisées.
3. Suivant la dose, une parésie suivie du délire de rongement et du rétablissement ; ou la parésie, l'asphyxie, et la mort.

Injections intracérébrales superficielles de dicodide.

Nous reproduisons ci-dessous un tableau des expériences faites par M. le Professeur B. Wiki avec l'aide de ses assistants, MM. Tournier et Béboux, travaux qui ont été obligeamment mis à notre disposition.

(1) Mayor. Loc. cit.

Tableau des injections intracérébrales de dicodide
Injections superficielles (cobayes)

Doses	Titre	Résumé de l'observation
mgr.	$\frac{0}{0}$	
0.15	$\frac{1}{2}$	Mâchonne, tourne la tête à droite, pas de convulsions. Survie
0.30	1	Grimace. délire procursif pendant 1 minute. Survie
0.45	$\frac{1}{2}$	Grimaces, frissonnements, soubresauts, pendant 15 minutes. Survie
0.60	2	Convulsions fascio-cervicales, épilepsie jacksonienne. Pas de délire procursif, pianote: Survie
0.75	1	Grimaces, délire procursif pendant 2 minutes, secousses. Survie
0.90	2	Fortes convulsions fasciales. Pianote. Survie
1.20	2	Délire procursif violent. Chute, convulsions générales. Survie
1.20	1	Délire procursif violent. Chute, pas de convulsions. Paraplégie. Mort
1.20	1	Délire procursif violent. Chute, convulsions. Mort
1.20	2	Grimace, chute, secousses, tremblements. Survie
1.80	4	Délire procursif violent, chute, convulsions faciales. Survie
2.50	2	Mélange d'épilepsie jacksonienne et de crises de Brown-Séquard. Cataleptique. Survie
3	4	Délire procursif. Convulsions faciales, cyanose. Survie
4	4	Délire procursif. Convulsions faciales, cyanose. Survie

Tableau des injections intracérébrales de dicodide
Injections profondes (cobayes)

Doses	Titre	Résumé de l'observation	
mgr.	$\frac{0}{0}$		
0.15	$\frac{1}{2}$	Mâchonne, effet quasi nul.	Survie
0.30	1	Tremblement et rigidité, à l'air d'un Parkinsonien.	Survie
0.30	1	Effet quasi nul.	Survie
0.60	2	Grimaces, petites secousses.	Survie
0.90	3	Epilepsie de Brown-Séguar, nombreuses crises.	Survie
1.20	1	Epilepsie de Brown-Séguar, délire procursif, convulsions.	Mort
1.20	2	Epilepsie de Brown-Séguar, convulsions.	Mort
1.20	4	Epilepsie de Brown-Séguar, convulsions.	Mort
6	4	Epilepsie de Brown-Séguar. convulsions.	Mort

Les deux procès-verbaux suivants servent à démontrer la caractéristique d'une injection superficielle et d'une profonde.

Injection intracérébrale superficielle

28 mai 1925.

Cobaye mâle 460 grammes

Trépané à gauche à 2 $\frac{1}{2}$ mm. en arrière de la suture fronto-pariétale. Injection de 0,06 cm³ de chlorhydrate de dicodide à 2% = 1,2 milligramme.

Après l'injection, l'animal est comme figé, tête en avant, mydriase (on voit le rouge de l'œil).

Après :

2 minutes. Subitement, course folle devant lui (sans grimaces ni épilepsie jacksonienne). Court d'un point à l'autre de la cage. Enfonce tant qu'il peut le museau dans une maille du grillage. On le délivre, court encore, tombe parfois à gauche, parfois à droite, pour se relever aus-

- sitôt. Puis reprend sa course plus ou moins maladroitement.
- 5 minutes. Chute sur le flanc à gauche, reste sur le flanc. Mouvements de course, puis après 30 à 50 secondes se redresse et reprend sa course.
- 6 minutes. Chute à droite ; urine ; convulsions des quatre membres, tendance à l'opisthotonos, nez violacé, tête renversée.
- 7 minutes. Encore sur le flanc ; convulsions un peu espacées, arrêts très courts entre les accès, pattes pâles, cornée insensible, œil grand ouvert.
- 11 minutes. Les mouvements convulsifs s'atténuent, ils sont plus espacés et moins violents.
Dyspnée, ouvre la bouche pour respirer. Plus d'opisthotonos.
- 15 minutes. Présente de petites secousses brèves de tout le corps, régulièrement espacées toutes les deux secondes environ.
- 18 minutes. Tout à coup tombe en convulsions généralisées continuelles, tête renversée en arrière, urine ; les convulsions disparaissent bientôt pour faire de nouveau place à des secousses isolées.
- 19 minutes. L'animal s'est redressé lentement sur le ventre ; les secousses s'espacent rapidement et disparaissent. Une demi-minute après, tête basse, respiration profonde et rapide, cligne des yeux.
- 33 minutes. Calme, même attitude, nez par terre.
- 55 minutes. N'a pas bougé, dort les yeux presque clos ; respiration : 150 par minute.
Lendemain, bien portant.

Les autres expériences ayant donné des résultats tout à fait analogues, nous pouvons conclure que l'*injection intracérébrale superficielle de dicodide provoque* :

A. *A dose faible ou moyenne :*

1. Des mâchonnements, des convulsions faciales.
2. Le délire procursif.
3. L'immobilité avec attitude d'extase.
4. Le rétablissement assez rapide.

B. *Avec une dose forte (jusqu'à 4 milligrammes) :*

1. Délire procursif.
2. Chute sur le flanc, convulsions.
3. Stade de parésie musculaire accompagnée de cyanose.
Rétablissement ou mort.

Injection intracérébrale profonde.

3 juin 1925.

Cobaye mâle de 550 grammes

Trépané à droite à 2 mm. de la suture sagitale, à 3 mm. en arrière de la suture frontale.

Injection intracérébrale profonde de $0,03 \text{ cm}^3$ de chlorhydrate de dicodide à 3% = 0,9 milligramme.

Après l'injection, le cobaye se tient debout immobile, mâchonne, les yeux grands ouverts.

Après :

- | | |
|------------|--|
| 1 minute. | Fait quelques pas précipités, puis s'arrête, stupide, le corps allongé, le ventre sur la table ; mydriase. Pas le moindre mouvement. |
| 4 minutes. | Branle un peu la tête. |
| 5 minutes. | Crise d'épilepsie de Brown-Séquard typique, courte, durant quelques secondes ; puis une deuxième, une troisième, une quatrième, une cinquième (pendant une minute). |
| 6 minutes. | Sixième et septième crises toujours très courtes. Huitième crise, neuvième, dixième, encore plus courtes (une à deux secondes). Onzième crise, moins typique, se roule sur le dos avec ébauche de grattage de l'oreille. Entre les crises se tient debout, tout à fait immobile. |

- 7 ½ min. Douzième crise plus typique. Treizième et quatorzième plus longues. Contorsions, mouvements de reptation, l'animal étant sur le dos. Petits gémissements.
- 10 minutes. Quinzième crise très courte. Seizième idem. Se rétablit toujours entre les crises, reprenant une position sensiblement normale. Dix-septième, dix-huitième, dix-neuvième crises se succèdent rapidement, tantôt d'un côté, tantôt de l'autre.
- 11 minutes. Reste sur le dos, contorsions en tous sens.
- 11 ½ min. Se redresse sur le ventre.
- 15 minutes. N'a pas bougé depuis trois minutes et demie.
- 17 minutes. Se sauve vivement à l'approche de la main, puis reste contre le treillis.
—Mydriase prononcée. Insensible au pincement de l'oreille. Réflexe cornéen mou.
- 19 minutes. Se tient en boule, nez par terre, dans un coin de la cage.
- 24 minutes. Idem.
- 25 minutes. Crie beaucoup quand on le prend, puis retourne à petits pas et se blottit dans un coin.
- 45 minutes. Id. Toujours pelotonné sur lui-même, en boule dans un coin, tête très haute.
- 1 h. 14. Se tient toujours tranquille, debout, jambes un peu écartées, tête haute.
Lendemain, bien portant.

L'injection intracérébrale profonde de dicodide provoque donc :

A. A dose faible ou moyenne :

1. Mâchonnement, tremblement.
2. Petites secousses.
3. Rétablissement assez rapide.

B. *A dose forte.*

1. Épilepsie de Brown-Séquard.
2. Chute sur le flanc, roulements, convulsions généralisées.
3. Stade de parésie et de cyanose.
4. La mort dans les douze heures qui suivent l'injection, après une longue période de convulsions.

Toxicité en injection profonde pour un cobaye de 300 à 500 grammes :

Morphine : $\frac{1}{4}$ de milligramme.

Codéine : 1 milligr.

Dicodide : 1 $\frac{1}{4}$ milligr. environ.

Héroïne : 1 $\frac{1}{2}$ milligr.

Dionine : 4 milligr.

La dicodide se place, sous ce rapport, entre la codéine et l'héroïne. L'intensité et surtout la durée du délire procursif sont certainement moindres après l'injection de dicodide qu'après injection de morphine, mais surtout plus accentués qu'après emploi de codéine.

Il est donc probable que la dicodide donnera de l'euphorie chez l'homme, mais à un degré moindre que ne le fait la morphine. Par contre, l'effet de la dicodide pourra être comparé à celui de l'héroïne.

IX. — Discussion et Conclusions

La dicodide $C_{18}H_{21}NO_3$ est un alcaloïde artificiel, dérivé de la codéine ; chimiquement, c'est la dihydro-codéinone ; sa formule brute est celle de la codéine. On utilise son chlorhydrate, très soluble.

Effets généraux :

1) Chez la grenouille, en injections dans le sac lymphatique : elle produit, à la dose de 0,05 gr., une légère hyperexcitabilité.

A 0,05-0,10 gr., l'abolissement des mouvements volontaires, la perte de la sensibilité, le ralentissement de la respiration.

A 0,10-0,12 gr., les mêmes symptômes, puis l'arrêt de la respiration et des convulsions. Rétablissement.

A 0,13 gr. Mêmes symptômes suivis de mort.

2) Animaux à sang chaud :

a) Chez le cobaye, en injections hypodermiques :

A la dose de 0,002 gr. par kilogramme : diminution du réflexe cornéen.

A 0,02 gr. par kg. : diminution et abolissement de la sensibilité au pincement.

A 0,04 gr. par kg. : aux phénomènes précédents s'ajoutent l'excitabilité accoustique et tactile, la somnolence, la parésie musculaire.

A 0,05-0,06 gr. : mêmes phénomènes suivis de convulsions. Mort par arrêt de la respiration.

b) Chez le lapin, en injections hypodermiques :

A la dose de 0,001 gr. par kilogramme : légère diminution de la vivacité et faible ralentissement des mouvements respiratoires.

A 0,002 gr. par kg. : somnolence, la tête reposant sur la table. Respiration ralentie ; pupille un peu rétrécie.

A 0,005 gr. par kg. : mêmes phénomènes, mais plus accentués. Le nombre des mouvements respiratoires tombe au tiers de ce qu'il était au début.

A 0,03 gr. par kg. : même tableau, en outre l'insensibilité à la douleur et l'hypersensibilité tactile.

A 0,07 gr. par kg. : mêmes phénomènes, accompagnés d'hyperexcitabilité accoustique ; puis sommeil plus ou moins profond ; incapacité de se tenir debout et finalement convulsions.

A 0,08 gr. par kg. : mort par arrêt de la respiration.

Equivalent toxique par kilogramme d'animal :

Grenouille	0,13 gr.	Dose mortelle par injections dans
Cobaye	0,06 gr.	le sac lymphatique chez la gre-
Lapin	0,08 gr.	nouille, et par injections hypo-
Chat	0,02 gr.	dermiques chez le cobaye, le la- pin et le chat.

Quand on procède à des injections *intraveineuses* continues d'une solution à 1-4 ‰, et à raison de 2 cm³ par minute, la dose mortelle pour le lapin est de 0,03 gr. par kilogramme.

D'après les recherches de MM. Mayor et Wäki, nous pouvons dresser le tableau suivant :

Dose toxique pour 1 kg. de lapin, en injections intraveineuses continues :

Dicodide	3 centigr.
Héroïne	3,8 centigr.
Eucodal	4 centigr.
Dionine	4,8 centigr.
Codéine	6,5 centigr.
Morphine	40 centigr.

Pour un kg. de cobaye en injections sous-cutanées :

Dicodide	6 centigr.
Eucodal	8-15 centigr.
Dionine	15 centigr.
Héroïne	21 centigr.
Morphine	50 centigr.

Nous avons plus loin les conclusions que nous pourrons tirer de ces chiffres.

Action sur la respiration.

La dicodide ralentit progressivement la respiration chez le lapin, et quand on procède par des injections répétées. Le nombre des mouvements respiratoires peut tomber jusqu'à 25% de ce qu'il était au début. La respiration prend parfois le type périodique : la périodicité est moins prononcée que dans les expériences faites avec l'eucodal ou l'héroïne.

La quantité de dicodide injectée au moment du maximum de ralentissement est de 10-12 milligr. environ par kilogramme d'animal.

Quand le lapin devient hyperexcitable, la respiration s'accélère, mais elle n'a pas atteint sa fréquence primitive au moment où les convulsions éclatent. Après une longue période de convulsions, le centre respiratoire se paralyse, cesse de fonctionner, et si nous ne faisons pas intervenir la respiration artificielle, le lapin succombe.

Air courant.

L'air courant subit des modifications assez importantes sous l'influence de la dicodide.

Une faible dose augmente plus ou moins l'air courant de chaque mouvement respiratoire, et cette augmentation peut atteindre 40-75 % du chiffre primitif. Mais simultanément le nombre des inspirations dans l'unité de temps tombe à 40 % ou même au-dessous de cette valeur. L'air courant par minute est donc toujours diminué, au moment du ralentissement maximum de la respiration, cette diminution est de 40% en moyenne.

Tant que le nombre des mouvements respiratoires n'est pas trop petit, la ventilation pulmonaire ne paraît nullement souffrir, car le ralentissement de la respiration permet un échange gazeux plus complet.

Dans nos expériences, nous n'avons constaté à aucun moment l'aspect cyanosé des muqueuses, et le sang dans la canule de François Franck a toujours gardé sa couleur normale.

Effet sur la toux.

Malgré des injections répétées de dicodide, nous n'avons pas pu supprimer le réflexe de la toux chez le lapin soumis à l'inhalation de vapeurs d'ammoniaque.

Après injection de 20-25 milligr. par kg. de dicodide, on observe bien un retard plus ou moins prononcé dans l'apparition de l'accès de toux, mais cette dose, tout en déprimant les fonctions cérébrales, provoque déjà des secousses, même des subconvulsions.

Comparée à la codéine ou à la dionine, la dicodide n'exerce qu'une action sédative, faible sur la toux. Il est donc évident que l'action plus ou moins spécifique de la codéine sur la sensibilité de la muqueuse respiratoire n'existe qu'à un degré minime chez la dicodide. Elle n'agit pas non plus comme la morphine qui diminue la toux en plongeant l'animal dans le sommeil ; car sitôt que nous atteignons des doses un peu fortes de dicodide, l'animal, au lieu de tomber dans un profond sommeil, commence à convulser.

Effet sur la circulation.

En considérant les effets qu'exerce la dicodide sur le système vasculaire, nous pouvons distinguer les phases suivantes :

1. Légère augmentation de la pression, qui ne dépasse guère 10-15 % et ralentissement graduel du pouls.

2. Lors du maximum de ralentissement du pouls, le chiffre des battements est tombé à environ 60 % ; la pression est légèrement ondulante, restant un peu au-dessus de sa valeur initiale. Ce ralentissement est d'origine centrale, car la section des 2 X le supprime entièrement.

3. Même état de la pression. Le pouls s'accélère, au moment où les mouvements convulsifs apparaissent.

4. La pression augmente quand les crises tétaniformes éclatent. Puis elle diminue graduellement sous l'influence de l'asphyxie imminente ; mais c'est la respiration et non pas le cœur que s'arrête en premier lieu.

Pour nous résumer, nous pouvons dire que l'action sur le cœur est faible pendant une longue période, presque négligeable.

La dicodide, au point de vue de son action cardio-vasculaire, ne se distingue donc pas de la plupart des dérivés de la morphine. Le danger chez l'animal provient de son pouvoir convulsivant intense et non pas de son action cardioplégique ni de son action sur la fonction respiratoire..

Comme nous le verrons, chez l'homme il en est tout autrement.

CONCLUSION GENERALE

La dicodide (hydrocodéinone) peut être comparée aux alcaloïdes naturels et artificiels courant de l'opium.

Pour l'homme, la toxicité établie par des expériences chez le lapin et le cobaye, et même chez le chat, n'a aucune valeur. En effet, ces animaux ne meurent pas de la même manière que l'homme, c'est-à-dire chez eux le système nerveux central réagit différemment vis-à-vis de ces alcaloïdes que ne le fait le névraxe de l'homme.

Nos animaux de laboratoire succombent aux *convulsions* que produit tout ce groupe de médicaments. Tandis que l'homme succombe à l'asphyxie, consécutive à l'arrêt de la fonction du centre respiratoire.

Mais nos expériences permettent de prévoir la toxicité de la dicodide chez l'homme quand nous mettons en relief son influence sur la respiration chez le lapin.

Car, d'après M. Mayor (1), on peut dire que chez le lapin « plus une substance de la famille pharmaco-dynamique de la morphine donnera dans la première période de son action un abaissement important et rapide des courbes du

(1) A. Mayor. Loc. cit.

pouls, de la pression et surtout de la respiration, plus cette substance sera dangereuse pour l'homme : moins par conséquent la dose à laquelle on pourra l'utiliser en thérapeutique sera élevée. »

Toutes nos expériences chez le lapin ont démontré que la dicodide ralentit bien la respiration de cet animal, qu'on observe même parfois une respiration un peu périodique, mais que ce ralentissement n'est jamais très accentué. Parfois le nombre des mouvements respiratoires tombe à 40-30 ou 25% de sa valeur primitive, mais jamais plus bas. En admettant, ce qui est le minimum, le chiffre de 25%, nous pouvons dresser le petit tableau suivant :

Nombre des mouvements respiratoires exprimé en pour cent de la valeur initiale, au moment du maximum de ralentissement sous l'influence de

Héroïne	5 %
Eucodal	11 %
Morphine	15 %
Dicodide	25 %
Codéine	58 %
Dionine	85 %

Nous pouvons donc dire que pour l'homme la dicodide sera probablement 5 fois moins dangereuse que l'héroïne, environ 2 fois moins toxique que la morphine et approximativement 2 fois plus nocive que la codéine.

L'action somnifère de la dicodide chez les animaux de laboratoire, surtout chez le lapin, fait placer la dicodide entre la codéine et l'eucodal. Il en est probablement de même chez l'homme.

L'action analgésique paraît un peu plus forte que celle de l'eucodal. Série : dicodide, eucodal, morphine, héroïne, codéine, dionine.

Comme *calmant de la toux*, la dicodide agit moins puissamment que la codéine. En thérapeutique, elle est cependant employée avec succès contre la toux des tuberculeux.

L'action euphorique chez l'homme peut être mesurée avec assez de précision par le degré d'excitation psycho-motrice qu'elle produit, injectée sous la peau, chez le chat et chez le cobée en injections intracérébrales.

Or les expériences faites chez le chat et les cobayes sont tout à fait probantes.

Il est donc probable que chez l'homme la dicodide pourra créer un certain degré d'euphorie et par conséquent qu'une nouvelle manie, l'abus de la dicodide, est à craindre.

Bibliographie

1. *B. Wiki.* — De l'Eucodal. Revue médicale de la Suisse romande, 43^{me} année, N^o 7.
2. *A. Mayor.* — Les dérivés de la morphine utilisée en thérapeutique. Etude Pharmacodynamique. Revue Méd. de la Suisse Romande 1901.
3. *Teyssière.* — L'Eucodal. Thèse Genève 1922.
4. *H. Dreser.* — Pharmakologische Untersuchungen über das Lobelin der Lobelia Inflata. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1890, B. 26, S. 253.
5. *Knott.* — Communication des travaux effectués à l'Institut Pharmakologique de Heidelberg.

(Nous n'avons pas jugé nécessaire de citer le grand nombre de travaux cliniques publiés ces dernières années sur la Dicodide.)

ERRATA

- Page 8. Dans la formule de la Codéine doit figurer une double liaison entre C_8 et C_{14} (Formule Knoll).
- Page 10, 14^{me} ligne. A mettre entre parenthèses : nous nous sommes servi d'une solution à 1 %.
- Page 10, 21^{me} ligne. Au lieu de : mouvement, lire : mouvements.
- Page 11, 23^{me} ligne : Au lieu de : pression, lire : dépression.
- Page 16, 24^{me} ligne. Au lieu de : 21-23%, lire : 11-23%.
- Page 22, dernière ligne. Au lieu de : 13-16, lire : 13-14.
- Page 23, 7^{me} ligne. Au lieu de : Diodide, lire : Dicodide.
- Page 23, 10^{me} ligne. Au lieu de : Diodide, lire : Dicodide.
- Page 29, 19^{me} ligne : *Chez l'Homme*, à déplacer et à mettre entre les 6^{me} et 7^{me} lignes.
- Page 38, 21^{me} ligne. Au lieu de : plus, lire : peu.
- Page 45, 3^{me} ligne de bas en haut. Au lieu de : du pneumogastrique, lire : des pneumogastriques.
- Page 52, 6^{me} ligne de bas en haut. Au lieu de : surtout, lire : sûrement.
- Page 53, 22^{me} ligne. Au lieu de : l'excitabilité, lire : l'hyperexcitabilité.
- Page 54, 21^{me} ligne. Au lieu de : D'après, lire : En utilisant.
- Page 55, 1^{re} ligne. Au lieu de : avons, lire : verrons.
- Page 56, 11^{me} ligne : supprimer la virgule entre sédatif et faible.
- Page 57, 13^{me} ligne. Au lieu de : courant, lire : courants.
- Page 58, 10^{me} ligne. Au lieu de : mais jamais, lire : rarement.
- Page 58, 11^{me} ligne. Supprimer : ce qui est le minimum.
- Page 59, 4^{me} ligne. Au lieu de : cobée, lire : cobaye.
-

Table des matières

Introduction	5
I. Propriétés chimiques et physiques	7
II. Effets généraux	10
III. Equivalent toxique	22
IV. Action sur la respiration	24
V. Expériences sur la quantité d'air courant	29
VI. Effets sur la toux	36
VII. Action sur la circulation	39
VIII. Injections intracérébrales	46
IX. Discussion et conclusions	53
Bibliographie	61
